

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Leucoplasia Verrugosa Proliferativa:
a propósito de um caso clínico

Filipa Fernandes Caeiro

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Leucoplasia Verrugosa Proliferativa:

a propósito de um caso clínico

Filipa Fernandes Caeiro

Dissertação Orientada pela Dr.^a Ana Jácome

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

2011

*“Aquele que escala os mais altos cumes, ri dos jogos trágicos da cena como da
gravidade trágica da vida.”*

Friedrich Nietzsche

AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho representa o culminar de uma longa caminhada de 5 anos em que tive a possibilidade de adquirir novos conhecimentos, estabelecer novas metas e, acima de tudo, conhecer um grupo de “sorrisos” muito especiais.

Quero agradecer à Dr.^a Ana Jácome, pela orientação competente deste trabalho e pela atenção e disponibilidade demonstrada.

Uma palavra de agradecimento também à Dr.^a Anabela Cereceda, pelo constante apoio e incentivos que sempre me deu.

Por fim, devo uma palavra de reconhecimento e profundo agradecimento à minha família e aos meus amigos pelo apoio incondicional em todo este percurso e por me fazerem acreditar sempre que seria possível chegar ao fim desta etapa.

Um especial agradecimento ao meu pai pela preciosa ajuda na elaboração deste trabalho e pelos ensinamentos de uma vida.

RESUMO

A Leucoplasia Verrugosa Proliferativa é uma forma rara de leucoplasia com alto risco de transformação maligna e caracteriza-se pela extensão, agressividade, persistência e recorrência das suas lesões. De etiologia desconhecida, verifica-se uma mínima associação ao uso de tabaco e álcool e alguma controvérsia em redor da sua correlação com o Vírus Papiloma Humano. Presente, maioritariamente, em indivíduos sem factores de risco conhecidos, é mais frequente no sexo feminino (numa proporção de 4:1) e na 6ª década de vida. Clinicamente, caracteriza-se pela presença de uma ou várias placas queratóticas brancas, de superfície verrugosa e irregular, crescimento exofítico e lento, e pela sua distribuição multifocal. As suas localizações preferenciais são ao nível da mucosa jugal, rebordo alveolar, gengiva e língua. Em termos histopatológicos, verifica-se hiperqueratose, acantose, presença de infiltrado crónico no tecido conjuntivo subepitelial e a presença ou ausência de displasia epitelial. O seu diagnóstico definitivo só é possível após a realização de biópsia e exame histopatológico. Deve ser realizado diagnóstico diferencial com lesões semelhantes, isto é, que apresentam hiperqueratose, quer sejam benignas ou malignas. Relativamente às modalidades terapêuticas instituídas, nenhuma é suficientemente eficaz no seu tratamento, o que faz com que o período de tempo entre as consultas de controlo seja o mais curto possível, idealmente, de 6 em 6 meses. O seu prognóstico é reservado, visto o risco de recidiva ser elevado e a transformação maligna ocorrer, em média, em 70% dos casos, daí ser considerada uma lesão potencialmente maligna. O caso clínico apresentado evidencia o carácter evolutivo e persistente deste tipo de lesões, bem como as suas principais características macro e microscópicas.

PALAVRAS-CHAVE:

Leucoplasia; Leucoplasia Verrugosa Proliferativa; Tabaco; Vírus Papiloma Humano; Laserterapia CO₂; Carcinoma pavimentocelular.

ABSTRACT

Proliferative Verrucous Leukoplakia is a rare form of leukoplakia with high risk of malignant transformation and it is characterized by extension, aggressiveness, persistence and recurrence of its lesions. It is of uncertain etiology, there is a minimal association with use of tobacco or alcohol and a correlation with Human Papillomavirus is still controversial. It mainly occurs in people without known risk factors, it is more common in females (a ratio of 4:1) and in the 6th decade of life. Clinically, it is characterized by the presence of one or more white keratotic plaques, with a verrucous and irregular surface, exophytic and slow growth, and its multifocal distribution. The buccal mucosa, alveolar ridge, gingiva and tongue are the most affected sites. Histopathologically, there are hyperkeratosis, acanthosis, chronic infiltrate in the subepithelial connective tissue and presence or absence of epithelial dysplasia. Its definitive diagnosis is possible through a biopsy and histopathological examination. Differential diagnosis should be performed with proliferative verrucous leukoplakia-like lesions, benign or malignant, that show hyperkeratosis. None of the established therapeutic modalities is effective enough in its treatment, therefore the follow-up should be, ideally, from 6 to 6 months. Its prognosis is poor because its high risk of recurrence and its malignant transformation that affects, on average, 70% of the cases, which makes proliferative verrucous leukoplakia to be considered a potentially malignant lesion. The clinical case shows progressive and persistent nature of these lesions, as well as its macro and microscopic features.

KEY-WORDS:

Leukoplakia; Proliferative Verrucous Leukoplakia; Tobacco; Human Papillomavirus; CO₂ Laser Surgery; Squamous Cell Carcinoma.

ÍNDICE GERAL

1. Introdução	1
2. Leucoplasia Verrugosa Proliferativa	3
2.1. Epidemiologia	4
2.2. Etiopatogénese	4
2.3. Características Clínicas	8
2.4. Características Histopatológicas	9
2.5. Diagnóstico	12
2.5.1. Diagnóstico Diferencial	15
2.6. Monitorização e Tratamento	17
2.7. Prognóstico e Potencial de Malignização	20
3. Caso Clínico	21
3.1. Anamnese	21
3.2. História Pregressa	22
3.3. Exame Objectivo	22
3.3.1. Descrição da Lesão	22
3.4. Diagnóstico e Evolução da Lesão	23
3.5. Propostas Terapêuticas	24
4. Conclusões	25
5. Referências Bibliográficas	28
6. Anexos	34

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Classificação histopatológica de Hansen <i>et al.</i> (1985).	11
Quadro 2. Características do carcinoma papilomatoso.	12
Quadro 3. Critérios de diagnóstico propostos por Ghazali <i>et al.</i> (2003).	14
Quadro 4. Critérios de diagnóstico propostos por Gandolfo <i>et al.</i> (2009).	14
Quadro 5. Critérios <i>Major</i> propostos por Cerero-Lapiedra <i>et al.</i> (2010).	15
Quadro 6. Critérios <i>Minor</i> propostos por Cerero-Lapiedra <i>et al.</i> (2010).	15

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Classificação clínica e histopatológica dos vários tipos de leucoplasia.	35
Figura 2. Esquema representativo da classificação histopatológica de Hansen <i>et al.</i> (1985).	35
Figura 3. LVP na gengiva.	36
Figura 4. Várias lesões de LVP em diferentes estágios de evolução.	36
Figura 5. LVP na gengiva e mucosa labial.	36
Figura 6. LVP no dorso da língua.	36
Figura 7. Lesões de LVP na gengiva e rebordo alveolar.	37
Figura 8. Hiperplasia verrugosa: em forma de placa (1 e 2) e com forma nodular (3 e 4).	37
Figura 9. a) LVP na mucosa jugal, rebordo alveolar e palato duro.	38
b) Hiperqueratose, acantose e membrana basal irregular.	38
c) Hiperqueratose e superfície com padrão irregular e verrugoso.	38
Figura 10. Infiltrado linfocitário liquenóide.	38
Figura 11. Transição abrupta entre zonas com hiperparaqueratose e hiperortoqueratose.	39
Figura 12. Terapêutica com retinóides.	39
Figura 13. Caso Clínico – LVP na mucosa jugal direita e no rebordo alveolar inferior direito.	40
Figura 14. Caso Clínico – Biópsia incisional.	40
Figura 15. Caso Clínico.	40

ÍNDICE DE DOCUMENTOS

Documento 1. Relatório anátomo-patológico referente à 1ª biópsia.	41
Documento 2. Relatório anátomo-patológico referente à 2ª biópsia.	41

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CPC	Carcinoma pavimentocelular
DNA	Ácido desoxiribonucleico
EBV	Vírus Epstein-Barr
HPV	Vírus Papiloma Humano
LVP	Leucoplasia Verrugosa Proliferativa
MMP	Metaloproteinases da matriz
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RNA	Ácido ribonucleico
TGF-α	Factor α de transformação de crescimento

1. Introdução

Do ponto de vista etimológico, o termo “leucoplasia” deriva da união de duas palavras gregas: *leuco* (branco) e *plakos* (placa), e significa crescimento ou proliferação de cor branca, tendo sido descrito pela primeira vez por Schwimmer, em 1877, para caracterizar lesões brancas da cavidade oral sem causa definida (Rodrigues *et al.*, 2000; Alonso & Jornet, 2004; Góes *et al.*, 2007; Márquez *et al.*, 2008; Silva *et al.*, 2010).

Em 1978, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu leucoplasia como “uma mácula ou placa branca presente na mucosa oral, que não pode ser removida por raspagem e que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença” (Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

Mais recentemente, em 2007, a OMS actualizou esta definição, passando a leucoplasia a ser definida como “uma placa branca de risco questionável, com a exclusão de outras patologias conhecidas ou alterações que não apresentam um risco aumentado de malignização” (Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

Deste modo, a sua definição é essencialmente clínica e o seu diagnóstico ocorre por exclusão de outras lesões, uma vez que não apresenta características histopatológicas específicas, observando-se uma grande variedade de alterações microscópicas. Actualmente, o diagnóstico provisório baseia-se em critérios clínicos e o diagnóstico definitivo requer a eliminação dos possíveis factores etiológicos bem como a realização de um exame histopatológico (van der Waal *et al.*, 1997; Rodrigues *et al.*, 2000; Góes *et al.*, 2007; Warnakulasuriya *et al.*, 2007; Márquez *et al.*, 2008).

Em termos clínicos, a leucoplasia pode apresentar uma coloração branca, branca-amarelada ou acinzentada; uma superfície lisa, fissurada, nodular ou verrugosa; de dimensão e extensão variáveis, podendo apresentar-se como uma lesão pequena bem circunscrita ou como uma lesão extensa que envolve vários locais da mucosa oral (Kramer *et al.*, 1978; van der Waal *et al.*, 1997; Góes *et al.*, 2007; Márquez *et al.*, 2008).

De acordo com as suas características clínicas e morfológicas, as leucoplasias podem classificar-se em dois grandes grupos: homogéneas e não homogéneas (ver Anexo, Figura 1, pág. 35). O tipo homogéneo é o mais frequente e é caracterizado pela presença de uma lesão predominantemente branca, assintomática, de superfície plana, fina, que pode por vezes exibir algumas fendas ou fissuras superficiais. Por sua vez, o tipo não homogéneo é caracterizado pela presença de uma lesão branca ou branca-avermelhada (eritroleucoplasia), cuja superfície é irregular e exofítica, de aspecto

nodular ou verrugoso, na maioria dos casos sintomática (van der Waal *et al.*, 1997; Alonso & Jornet, 2004; Góes *et al.*, 2007; Warnakulasuriya *et al.*, 2007; Márquez *et al.*, 2008; Silva *et al.*, 2010).

Rodrigues *et al.* (2000) mostram que se verifica uma relação entre o aspecto clínico e as alterações histopatológicas das leucoplasias, ou seja, as leucoplasias não homogêneas apresentam normalmente características histopatológicas de displasia epitelial severa ou mesmo carcinoma invasivo, enquanto as homogêneas apenas apresentam ligeiras alterações celulares.

Contudo, Waldron & Shafer (1975), após a análise histopatológica de 3256 leucoplasias, concluíram que não existe uma correspondência entre o aspecto clínico da lesão e os achados histopatológicos, já que por vezes lesões de aspecto benigno correspondiam a carcinomas invasivos e lesões com características clínicas de malignidade apenas apresentavam hiperqueratose intensa.

A leucoplasia é umas das lesões orais com maior potencial de malignização, sendo por isso considerada lesão pré-maligna, isto é, um tecido alterado morfológicamente que apresenta um maior risco de transformação maligna relativamente a outro tecido aparentemente normal (van der Waal *et al.*, 1997; Petti S, 2003; Warnakulasuriya *et al.*, 2007; Márquez *et al.*, 2008).

Afecta cerca de 2% da população mundial (Petti S, 2003) e apresenta uma taxa anual de transformação maligna entre 0,1 e 2%, sendo em média de 1% (van der Waal I, 2009), podendo chegar a atingir valores mais elevados (entre 0,13 e 17,5%) no caso de estudos com um período de controlo mais longo (Barnes *et al.*, 2005; Gandolfo *et al.*, 2009). Existem factores indicativos de um maior risco de malignização: o sexo do indivíduo (sexo feminino), a idade (indivíduos mais velhos), a localização da lesão (pavimento bucal e língua), o tamanho da lesão (superior a 1 cm), o tipo clínico da lesão (não homogêneas apresentam um risco 4 a 7 vezes superior), a persistência e cronicidade da lesão, a perpetuação de hábitos nocivos (tabaco e álcool) e a presença de displasia epitelial (van der Waal *et al.*, 1997; Petti S, 2003; Alonso & Jornet, 2004; Márquez *et al.*, 2008).

Em 2005, a OMS modificou a terminologia das lesões e condições orais pré-malignas, as quais passaram então a denominar-se de alterações da mucosa oral potencialmente malignas. Este termo abrange não só as lesões e as condições orais mas também um conjunto de alterações morfológicas que apresentam elevado risco de transformação maligna (Warnakulasuriya *et al.*, 2007).

Neste grupo estão incluídas: a leucoplasia, a eritroplasia, a queilite actínica, a fibrose submucosa, o líquen plano, o lúpus eritematoso discóide, palatites nos fumadores invertidos e outras condições hereditárias, como a disqueratose congénita ou a epidermólise bolhosa (Warnakulasuriya *et al.*, 2007; Silveira *et al.*, 2009).

A Leucoplasia Verrugosa Proliferativa (LVP) é uma entidade clínica específica, muito agressiva e pouco comum de leucoplasia, descrita pela primeira vez por Hansen *et al.* em 1985. Esta lesão atinge preferencialmente indivíduos de idade avançada, enquadra-se no grupo das leucoplasias não homogéneas e apresenta-se, clinicamente, como múltiplas placas brancas, queratóticas, difusas, exofíticas, com projecções papilomatosas e superfície verrugosa, que envolvem vários locais da mucosa oral. Apresenta uma elevada taxa de recorrência e um potencial de transformação maligna superior ao dos outros tipos de leucoplasias (Hansen *et al.*, 1985; Alonso & Jornet, 2004; Góes *et al.*, 2007; Márquez *et al.*, 2008; Gouvêa *et al.*, 2010; Bagán *et al.*, 2010; Ge *et al.*, 2011).

Deste modo, torna-se fulcral o papel do médico dentista no correcto diagnóstico, monitorização e tratamento deste tipo de lesões, devido ao elevado risco de transformação maligna e possibilidade de recidiva que apresentam.

A escolha deste tema teve subjacente a atenção que despertou uma paciente que se apresentou na consulta de Clínica de Cirurgia e de Medicina Oral II da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, em Maio de 2010, a qual apresentava uma lesão branca ao nível do rebordo alveolar residual inferior direito e da mucosa jugal direita. Neste contexto, o presente trabalho tem como principal objectivo destacar a importância da identificação e do reconhecimento de lesões potencialmente malignas ao nível da cavidade oral, através da realização de uma revisão da literatura acerca da LVP e da apresentação de um caso clínico demonstrativo dessa mesma patologia, de forma a complementar a informação recolhida.

2. Leucoplasia Verrugosa Proliferativa

Descrita pela primeira vez em 1985, segundo Hansen *et al.*, o termo “leucoplasia verrugosa proliferativa” surgiu da combinação de 3 características clínicas observadas no seu estudo: (1) as lesões apresentavam-se sob a forma de placas queratóticas, brancas

e lisas, correspondentes, histologicamente, a uma simples hiperqueratose sem displasia associada; (2) com o passar do tempo, as lesões adoptavam uma superfície exofítica e verrugosa; (3) e, apresentavam progressão contínua e grande persistência, bem como limites difusos e localização multifocal.

Em 2005, a OMS definiu a LVP como sendo “uma forma clínica rara, distinta e de alto risco, das lesões orais pré-malignas, a qual não apresenta um critério de diagnóstico patognomónico mas um conjunto de características clínicas e histológicas bem como um comportamento biológico característico que possibilitam o seu diagnóstico” (Barnes *et al.*, 2005).

Mais recentemente, em 2007, Cabay *et al.* definiram a LVP como uma forma rara e distinta de leucoplasia, de progressão contínua, com alterações constantes das suas características clínicas e histopatológicas e um elevado potencial maligno.

2.1. Epidemiologia

As leucoplasias orais convencionais são mais frequentes no sexo masculino, no entanto, a LVP surge com maior frequência em mulheres mais velhas que apresentem lesões leucoplásicas durante um longo período de tempo (Hansen *et al.*, 1985; Gandolfo *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2010; Gouvêa *et al.*, 2010; Ge *et al.*, 2011).

Silverman & Gorsky (1997) referem uma proporção entre o sexo feminino e o masculino de 4:1 e uma idade média de 62 anos para o aparecimento desta patologia. Mais recentemente, em 2003, Bagán *et al.* estabeleceram que a idade média seria 70 anos e que 80% seriam do sexo feminino. Em 2010, Cerero-Lapiedra *et al.* reportam, igualmente, esta predilecção pelo sexo feminino, bem como uma idade média superior a 60 anos para o desenvolvimento da LVP.

Ghazali *et al.* (2003) referem que não se verifica qualquer preferência racial para o seu desenvolvimento.

2.2. Etiopatogénese

A etiologia da LVP permanece desconhecida, contudo há certos factores de risco que podem estar associados ao seu desenvolvimento e permanência na cavidade oral (Gandolfo *et al.*, 2009; Bagán *et al.*, 2010; Ge *et al.*, 2011).

Segundo Silverman & Gorsky (1997), a etiologia da LVP é multifactorial devido ao amplo espectro de características clínicas e histopatológicas que as lesões apresentam, bem como à história natural da doença.

Contrariamente ao que se verifica noutros tipos de leucoplasia e no carcinoma pavimentocelular (CPC), não se regista uma forte associação ao uso de tabaco ou álcool, nem à presença de *Candida* (Silverman & Gorsky, 1997; Cabay *et al.*, 2007; Ge *et al.*, 2011). A LVP pode surgir tanto em fumadores como em não fumadores, contudo a maioria dos pacientes são não fumadores e não apresentam quaisquer hábitos alcoólicos (Femiano *et al.*, 2001; Bagán *et al.*, 2003; Cabay *et al.*, 2007; Gandolfo *et al.*, 2009; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010; Gouvêa *et al.*, 2010).

O papel da candidíase na etiologia deste tipo de lesões é controverso, uma vez que pode surgir primariamente, predispondo ao aparecimento da leucoplasia, ou secundariamente, após a instalação da lesão, surgindo como infecção oportunista (Fernandes & Crivelini, 2004; Márquez *et al.*, 2008).

A associação desta patologia com a presença de imunodeficiências ou deficiências vitamínicas e nutricionais é igualmente controversa, no entanto, os estudos mais recentes indicam-nos que a imunidade e a capacidade de resposta imune de cada indivíduo desempenham um papel importante no seu desenvolvimento (Silverman & Gorsky, 1997; Márquez *et al.*, 2008; Ge *et al.*, 2011).

A hipótese que a LVP teria uma etiologia infecciosa, provavelmente de origem vírica, baseia-se em dois pressupostos: o facto de apresentar *field cancerization* e a rapidez com que surgem e evoluem múltiplos tumores (Bagán *et al.*, 2004; Bagán *et al.*, 2007).

O conceito de *field cancerization* foi proposto por Slaughter *et al.*, em 1953, tendo por base a ocorrência de múltiplos tumores nas vias aéreas e digestivas superiores, em resultado da exposição frequente a agentes carcinogénicos, sugere-nos a possibilidade que toda a mucosa dessa área ou de outras áreas nas mesmas condições se encontra em risco de desenvolver novos tumores. Os carcinomas orais surgem, então, por acumulação de múltiplas alterações genéticas, consideradas pré-malignas, em múltiplas áreas da mucosa oral (localização multifocal, também presente nas lesões de LVP).

O Vírus Papiloma Humano (HPV) tem vindo a ser associado à etiopatogénese de vários tipos de leucoplasias, incluindo a LVP, e de alguns carcinomas orais, especialmente dos tumores da orofaringe (Bagán *et al.*, 2007). No entanto, a sua

correlação com a LVP é ainda controversa, havendo autores que sugerem e outros que refutam esta associação.

Em 1995, Palefsky *et al.* analisaram 9 lesões de 7 pacientes com LVP, das quais 8 (89%) apresentavam o HPV, tendo sido identificado o subtipo 16 em 7, levando-os a concluir que a presença do HPV-16 desempenharia um papel importante no desenvolvimento destas lesões.

Posteriormente, em 1997, Gopalakrishnan *et al.* sugeriram que alterações ao nível do gene supressor de tumores TP53 associadas à presença do HPV poderiam estar na base da etiopatogénese da LVP. Para tal, estudaram amostras de 10 casos de LVP, CPC e mucosa normal de modo a identificar a presença do HPV. Os subtipos 16 e 18 foram identificados em 2 dos 8 casos em que se registou a expressão do TP53, suportando a correlação entre o HPV e a LVP.

No estudo de Femiano *et al.* (2001), detectou-se HPV-DNA dos subtipos 11, 16 e 18 nos 50 casos de LVP.

Fettig *et al.* (2000), no seu estudo sobre a LVP localizada na gengiva, analisaram a presença do HPV através da técnica *polymerase chain reaction* (PCR), não tendo sido possível demonstrar o papel do HPV no desenvolvimento das lesões, uma vez que não foi identificado HPV-DNA em nenhuma das amostras.

No estudo de Campisi *et al.* (2004), onde foram analisados 58 casos de LVP e 90 de leucoplasias orais convencionais, verificou-se a presença de HPV-DNA em 24,1% dos casos de LVP e em 25,5% das leucoplasias convencionais, não havendo diferença significativa entre os dois tipos de leucoplasia em relação ao risco de infecção com HPV. Dos vários subtipos do vírus, o subtipo 18 foi o mais prevalente em ambos os tipos de leucoplasia, seguido do subtipo 16, enquanto os subtipos 6 e 53 apenas se verificaram nas leucoplasias convencionais.

Por fim, o estudo mais recente, realizado por Bagán *et al.* em 2007, refuta qualquer associação da LVP com o HPV, não tendo sido detectada infecção por HPV em nenhuma das amostras dos 13 pacientes com LVP analisadas através da técnica PCR, dos quais 8 apresentavam já CPC.

Para além desta associação com o HPV, temos também estudos que sugerem uma correlação entre a LVP e o Vírus Epstein-Barr (EBV), presente em várias neoplasias malignas, como o linfoma das células B, o carcinoma da nasofaringe e o CPC, e como tal envolvido no processo de carcinogénese ao nível do epitélio oral (Horiuchi *et al.*, 1995; Bagán *et al.*, 2008).

No estudo de Bagán *et al.*, de 2008, em que foram analisados 10 casos de LVP, 5 de CPC e 5 amostras de mucosa normal através da técnica de PCR, foi possível detectar o EBV em 60% das amostras de LVP e em 40% das amostras de CPC, mas em nenhuma amostra de mucosa normal. Mais estudos são necessários para confirmar esta hipótese de correlação.

A etiopatogénese da LVP parece estar também associada com determinados marcadores da proliferação celular envolvidos na regulação do ciclo celular e indicativos de alterações ao nível da expressão: do factor α de transformação de crescimento (TGF- α), da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), dos genes TP53, Mcm-2 e 5, das MMP-2 e 9, e do anticorpo Ki-67 (marcador do antígeno pKi-67), que podem levar ao processo de carcinogénese (Gouvêa *et al.*, 2010).

Kannan *et al.* (1996) examinaram a expressão do TGF- α em amostras de LVP, CPC e mucosa normal, tendo-se verificado o seu aumento apenas nos casos de LVP e CPC.

A expressão aumentada da COX-2 parece ter um papel no desenvolvimento de carcinomas ao nível das vias aéreas e digestivas superiores pois conduz ao aumento da proliferação celular, com redução dos mecanismos de apoptose e consequente sobrevivência de células cujo DNA está danificado, bem como a um reforço da invasão celular e aumento da permeabilidade vascular (Cabay *et al.*, 2007).

Em lesões pré-malignas, como é o caso da LVP, a expressão do gene TP53 difere relativamente ao epitélio normal, estando a proteína codificada pelo gene (p53) presente ao nível das camadas basal e suprabasal. No CPC, a distribuição desta proteína pelo epitélio tende a ser mais difusa (Gopalakrishnan *et al.*, 1997; Gouvêa *et al.*, 2010).

Gopalakrishnan *et al.* (1997) estudaram alterações ao nível da expressão do gene TP53 provocadas por mutações. Dos 10 casos de LVP, 8 evidenciaram a presença da proteína p53. Quanto mais displásica fosse a região afectada, maior era a quantidade de proteína presente, verificando-se assim uma super-expressão com aumento do produto do gene.

Em 2000, Fettig *et al.*, analisaram a presença do anticorpo Ki-67 e da proteína p53 (codificada pelo gene TP53) através de técnicas de imunocitoquímica e constataram a super-expressão do gene TP53 em 4 dos 10 casos de LVP da gengiva e a super-expressão de Ki-67 em todos os casos, indicando uma aceleração disfuncional ou mesmo a ruptura do ciclo celular dos queratinócitos e, consequentemente, proliferação

epitelial com aumento da espessura do epitélio. A expressão de ambos aumenta conforme o grau de displasia epitelial existente (Gouvêa *et al.*, 2010).

Os genes Mcm-2 e 5 apresentam um aumento considerável da sua expressão, superior à do gene TP53 e de Ki-67, nos casos em que se verifica a presença de displasia moderada a severa, podendo por isso ser útil na identificação de lesões com elevado potencial de transformação maligna, como a LVP (Gouvêa *et al.*, 2010). Alterações genéticas ao nível de outros genes reguladores do ciclo celular, como os genes p16INK4a e p14ARF, são frequentes nos casos de LVP (Bagán *et al.*, 2010).

Por fim, a análise do conteúdo de DNA celular pode constituir um meio de previsão do comportamento das lesões de LVP, nomeadamente, a sua malignização, uma vez que nos fornece informação acerca da instabilidade genética e anomalias ao nível do material genético. Nas lesões malignas, verifica-se a substituição de células diplóides, geneticamente estáveis, por células aneuplóides, geneticamente instáveis, que apresentam alterações no número de cromossomas (aumento ou diminuição) causadas por erros durante as divisões celulares (Kahn *et al.*, 1994; Reibel J, 2003; Klanrit *et al.*, 2007; Gouvêa *et al.*, 2010; Bagán *et al.*, 2010).

Em suma, a identificação de alterações genéticas e moleculares em lesões de LVP associada à sua análise histopatológica, na qual se pode observar a presença ou ausência de displasia, pode constituir um meio de diagnóstico precoce destas lesões e um meio de prevenção do cancro oral, visto a sua etiopatogénese estar ainda pouco esclarecida.

2.3. Características Clínicas

Uma das principais características da LVP é a variação e progressão da sua apresentação clínica (Cabay *et al.*, 2007). Começa por surgir sob a forma de uma ou várias placas queratóticas brancas, isoladas, de aspecto homogéneo e crescimento lento, sendo muito difícil o seu diagnóstico nesta fase. Algumas áreas vão adoptando uma superfície exofítica e verrugosa, até se transformarem em lesões, clínica e microscopicamente, semelhantes ao carcinoma verrugoso ou ao CPC (Hansen *et al.*, 1985; Ghazali *et al.*, 2003; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

As lesões são persistentes, irreversíveis, progressivas, de crescimento lento, multifocais e apresentam, frequentemente, regiões eritematosas associadas (Hansen *et al.*, 1985; Femiano *et al.*, 2001; Ghazali *et al.*, 2003; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

A LVP caracteriza-se por abranger uma ampla extensão da cavidade oral, podendo envolver múltiplos locais ou afectar a mucosa oral quase por completo (Silva *et al.*, 2010; Ge *et al.*, 2011). A mucosa jugal é a localização mais frequente no sexo feminino, enquanto no sexo masculino é a língua (Silverman & Gorsky, 1997; Bagán *et al.*, 2010).

Em 2003, Bagán *et al.*, identificaram a gengiva (86,7%) e a mucosa jugal (56,7%) como as principais localizações das lesões de LVP (ver Anexo, Figura 5, página 36).

No estudo de Gandolfo *et al.* (2009), 87,2% das lesões de LVP situavam-se ao nível do rebordo alveolar, com envolvimento da gengiva em 46,8% dos casos (ver Anexo, Figura 7, pág. 37).

Segundo Gouvêa *et al.* (2010), os locais mais afectados são o rebordo alveolar (66,6%), a língua (50%), a mucosa jugal (41,6%) e a gengiva (33,3%) (ver Anexos, Figuras 3, 4, 5 e 6, pág. 36 e Figura 9a, pág. 38).

E, por fim, no estudo de Cerero-Lapiedra *et al.* (2010), conclui-se que a mucosa jugal é o local de eleição para estas lesões, registando-se uma tendência cada vez maior para a sua localização em mucosa queratinizada, isto é, gengiva, rebordo alveolar e palato duro.

2.4. Características Histopatológicas

As alterações epiteliais progressivas inerentes ao desenvolvimento da LVP dificultam o diagnóstico histopatológico inicial destas lesões (Cabay *et al.*, 2007).

A LVP é, então, vista como um conjunto de lesões que se continuam entre si, podendo variar desde uma hiperqueratose até ao desenvolvimento de um CPC (ver Anexo, Figura 2, pág. 35). Este conceito de continuidade sugere que uma lesão com características de benignidade, relativamente inócua, pode permanecer desse modo por um período indeterminado de tempo ou, então, pode progredir, lenta ou rapidamente, para uma lesão mais grave e com características de malignidade (indiferenciação celular

e invasão tecidual), não se verificando o oposto (Hansen *et al.*, 1985; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

Uma das características histopatológicas que permite identificar lesões de LVP é a presença de uma transição abrupta entre zonas com hiperparaqueratose e outras com hiperortoqueratose (ver Anexo, Figura 11, pág. 39), associada a uma superfície com um padrão irregular e verrugoso (ver Anexo, Figura 9c, pág. 38) (Cabay *et al.*, 2007; Mete *et al.*, 2010).

As lesões podem apresentar um infiltrado linfocitário no tecido conjuntivo subepitelial e a presença ocasional de células apoptóticas e corpos eosinófilos ou de Civatte, padrão semelhante ao observado nas lesões de líquen plano oral (ver Anexo, Figura 10, pág. 38). No entanto, nas lesões de LVP não se verifica a vacuolização da camada basal, característica histopatológica que permite distinguir estas duas patologias. Verifica-se, ainda, acantose com hiperplasia do epitélio associada e a presença ou ausência de displasia epitelial (ver Anexo, Figura 9b, pág. 38) (Cabay *et al.*, 2007; Mete *et al.*, 2010).

A displasia epitelial engloba um conjunto de alterações celulares individuais (atipias) e distúrbios ao nível da estruturação normal do epitélio, ambos indicativos de um maior risco de transformação maligna.

Em termos de alterações celulares podemos observar: o aumento do tamanho dos nucléolos; hipercromatismo e pleomorfismo nuclear; aumento da relação núcleo/citoplasma; aumento da actividade mitótica com a presença de figuras mitóticas anormais; e pleomorfismo celular.

Relativamente às modificações observadas ao nível da arquitectura do epitélio, temos: perda de polaridade das células basais; hiperplasia da camada basal; hiper celularidade e um padrão alterado ao nível da maturação dos queratinócitos, com consequente estratificação epitelial irregular; presença de figuras mitóticas nas camadas mais superficiais do epitélio; perda da coesão e adesão inter-celular; e queratinização de células da camada espinhosa (Kramer *et al.*, 1978; Reibel J, 2003; Márquez *et al.*, 2008).

O grau da displasia depende da frequência das alterações displásicas e do grau de comprometimento do epitélio: apenas das camadas mais profundas, das camadas profundas e intermédias ou de todo o epitélio. Podemos, assim, classificar a displasia em três graus: leve, moderado ou severo (Márquez *et al.*, 2008).

No estudo de Hansen *et al.* (1985) foram realizadas 427 biópsias no total e cada amostra foi classificada numa escala de 0 a 10 de acordo com a severidade dos achados histopatológicos:

Graus	Achados Histopatológicos
0	Mucosa oral normal
2	Hiperqueratose, com ou sem displasia associada
4	Hiperplasia verrugosa - proliferação exofítica e papilomatosa do epitélio, com ou sem displasia associada e sem evidência de invasão
6	Carcinoma verrugoso - proliferação do epitélio, com ou sem displasia associada, presença de prolongamento inferior de tecido epitelial bem diferenciado e invasão da lâmina própria
8	Carcinoma papilomatoso - crescimento invasivo e exofítico de tecido epitelial bem diferenciado, com formação de queratina e displasia mínima
10	CPC pouco diferenciado e invasivo, com a presença de displasia moderada ou severa

Quadro 1. Classificação histopatológica de Hansen *et al.* (1985) (ver Anexo, Figura 2, pág. 35).

Os graus ímpares da escala (1, 3, 5, 7 e 9) são graus intermédios dos restantes graus, uma vez que nem todas as amostras correspondiam aos critérios e achados histopatológicos descritos em cada um dos graus apresentados.

Em 1999, Batsakis *et al.*, elaboraram uma nova classificação, com apenas 4 estágios principais: (1) leucoplasia em placa sem displasia, (2) hiperplasia verrugosa, (3) carcinoma verrugoso e (4) CPC.

Esta classificação não inclui o carcinoma papilomatoso uma vez que, segundo Batsakis *et al.* (1999), este tipo de carcinoma ocorre frequentemente na orofaringe, mas muito raramente na cavidade oral, sendo uma entidade clínica independente da LVP definida pelas seguintes características:

1. Consiste numa proliferação maligna e exofítica das células do epitélio (com forma semelhante à de um papiloma);
2. Não apresenta hiperqueratose, sendo frequentemente não queratinizado;
3. Normalmente, não se origina a partir de uma leucoplasia, mas de uma mucosa papilomatosa e hiperplásica;
4. Surge isoladamente ou juntamente com um grupo de lesões papilomatosas (com evidência prévia da presença de um papiloma);
5. Não apresenta predilecção pela cavidade oral, surgindo principalmente na orofaringe e laringe.

Quadro 2. Características do carcinoma papilomatoso.

A hiperplasia verrugosa (ver Anexo, Figura 8, pág. 37), inicialmente considerada como uma entidade clínica única e distinta (Shear & Pindborg, 1980), passou a representar um estágio precursor e irreversível do carcinoma verrugoso (Batsakis *et al.*, 1982).

O diagnóstico diferencial entre estas duas patologias baseia-se em achados histológicos, sendo que a hiperplasia verrugosa apresenta um padrão de crescimento exofítico, enquanto o carcinoma verrugoso apresenta um crescimento endofítico. Ambas são, muitas vezes, sub-diagnosticadas histopatologicamente devido à ausência de sinais de displasia epitelial ou crescimento invasivo (van der Waal & Reichart, 2008; Wang *et al.*, 2009).

2.5. Diagnóstico

Um diagnóstico precoce da LVP pode ser difícil devido à aparência e comportamento inócuos que apresenta inicialmente, uma vez que as lesões surgem como uma simples hiperqueratose, que tanto pode ser reversível como irreversível e persistente, caso esteja associada a este tipo de lesões (Hansen *et al.*, 1985; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010). Apesar do comportamento agressivo das lesões, as alterações a nível microscópico, nomeadamente displasias, são mínimas, dificultando o diagnóstico (Cabay *et al.*, 2007).

Devido à ausência de critérios histológicos específicos, o diagnóstico da LVP deve basear-se tanto no comportamento clínico como nas características histopatológicas da lesão durante um longo período de tempo, no qual se verifica a sua evolução. Deste modo, considera-se que o diagnóstico é retrospectivo, pois é realizado após um longo período de controlo (Navarro *et al.*, 2004; Gandolfo *et al.*, 2009; Bagán *et al.*, 2010).

Normalmente, nas lesões iniciais não se verifica a presença de displasia, o que faz com que na maioria dos casos não sejam identificados e diagnosticados precocemente como potencialmente malignos, o que por vezes só acontece quando já ocorreu transformação maligna (van der Waal & Reichart, 2008).

Uma reavaliação histológica deve ser realizada quando as lesões demonstram um rápido crescimento, aumento da verrugosidade ou presença de áreas eritematosas, erosivas, ulceradas ou endurecidas (Gandolfo *et al.*, 2009).

Para se obter um diagnóstico definitivo é necessário realizar várias biópsias dos vários locais envolvidos, devido à extensão, distribuição multifocal e aspecto heterogéneo das lesões, uma vez que nem todas se encontram no mesmo estágio de evolução (ver Anexo, Figura 4, pág. 36), podendo uma lesão apresentar uma simples hiperqueratose enquanto outra, localizada noutro local, pode apresentar-se já sob a forma de um carcinoma (Cabay *et al.*, 2007; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

A coloração com azul de toluidina é utilizada de forma a auxiliar a escolha do melhor local para realização da biópsia e para acompanhamento de lesões com elevado potencial maligno. Isto porque, as células malignas ou atípicas apresentam um maior conteúdo de material genético e como o corante tem afinidade por material nuclear com alto conteúdo em DNA ou RNA, vai permitir identificar estas células. A intensidade da coloração estará assim relacionada com a severidade da lesão (Góes *et al.*, 2007; Gandolfo *et al.*, 2009).

Para além disto, o estabelecimento e a aplicação de critérios de diagnóstico bem definidos tem-se mostrado de extrema importância para um correcto diagnóstico da LVP (Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

Ghazali *et al.* (2003) definiram um conjunto de 6 critérios, com base no estudo de Hansen *et al.* (1985), os quais têm que se encontrar necessariamente presentes para um diagnóstico definitivo de LVP:

1. A lesão começa por ser uma leucoplasia homogénea, sem evidência de displasia epitelial;
2. Algumas áreas tornam-se verrugosas e irregulares;
3. Verifica-se o desenvolvimento de múltiplas lesões, isoladas ou confluentes, num ou em vários locais;
4. As lesões apresentam diferentes características histopatológicas, definidas por Hansen <i>et al.</i> (1985);
5. As lesões apresentam elevada taxa de recidiva;
6. O período de controlo não deve ser inferior a um ano.

Quadro 3. Critérios de diagnóstico propostos por Ghazali *et al.* (2003).

Gandolfo *et al.* (2009) também estabeleceram os seguintes critérios:

1. Inicialmente verifica-se a presença de uma lesão branca homogénea (em forma de placa) que evolui com o tempo, tornando-se numa lesão exofítica, difusa e multifocal, de aspecto verrugoso e com um padrão de crescimento lento;
2. Histopatologicamente, as lesões de LVP alteram as suas características, podendo variar desde uma simples hiperqueratose sem displasia até formas mais nefastas como a hiperplasia verrugosa, o carcinoma verrugoso ou o CPC.

Quadro 4. Critérios de diagnóstico propostos por Gandolfo *et al.* (2009).

Posteriormente, no estudo de Cerero-Lapiedra *et al.* (2010), foram propostos outros critérios de forma a facilitar e uniformizar o diagnóstico definitivo deste tipo de lesões (5 critérios *Major* e 4 *Minor*):

Critérios <i>Major</i>
A. Afecta 2 ou mais locais da mucosa oral (mais frequente ao nível da mucosa bucal, gengiva, rebordo alveolar e palato);
B. Presença de áreas verrugosas;
C. Propagação e crescimento ao longo do tempo;
D. Áreas de recorrência após tratamento;
E. Histopatologicamente, pode apresentar-se desde uma simples hiperqueratose epitelial até uma hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso ou CPC.

Quadro 5. Critérios *Major* propostos por Cerero-Lapiedra *et al.* (2010).

Critérios <i>Minor</i>
a. Dimensão mínima de 3 cm;
b. Paciente do sexo feminino;
c. Paciente não fumador (feminino ou masculino);
d. Permanência e evolução há mais de 5 anos.

Quadro 6. Critérios *Minor* propostos por Cerero-Lapiedra *et al.* (2010).

Para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo de LVP, uma das seguintes combinações dos critérios acima mencionados deve verificar-se:

1. Presença de 3 critérios *Major* (incluindo o critério E);
2. Presença de 2 critérios *Major* (incluindo o critério E) + 2 critérios *Minor*.

2.5.1. Diagnóstico Diferencial

Deve realizar-se diagnóstico diferencial com lesões semelhantes à LVP, isto é, que apresentam hiperqueratose, quer sejam benignas ou malignas, tais como:

Leucoplasia – Numa lesão única e isolada, sem displasia, o diagnóstico diferencial não é possível até que características clínicas que definem a LVP se desenvolvam, tais como: aspecto verrugoso, bordos difusos, extensão e distribuição multifocal, e persistência (Hansen *et al.*, 1985; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

Eritroleucoplasia e leucoplasia nodular – Estes dois tipos de leucoplasia apresentam regiões eritematosas e displasia associada, contrariamente ao que se verifica inicialmente na LVP, onde temos lesões brancas normalmente sem displasia associada (Hansen *et al.*, 1985; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

Leucoplasia verrugosa – Apesar de as lesões serem muito semelhantes (exofíticas, superfície irregular e com projecções papilomatosas), a leucoplasia verrugosa não apresenta crescimento lento e difuso, bem como a distribuição multifocal que a LVP evidencia (Hansen *et al.*, 1985).

Hiperplasia verrugosa – Descrita pela primeira vez por Shear & Pindborg em 1980, como uma entidade clínica única e distinta, passou a ser considerada por Batsakis *et al.*, em 1982, como um estágio inicial do carcinoma verrugoso, já que estas duas lesões são, por vezes, indistinguíveis clinicamente e podem ocorrer simultaneamente (ver Anexo, Figura 8, pág. 37). Deste modo, podemos utilizar o termo hiperplasia verrugosa para descrever certas proliferações epiteliais a nível microscópico, sendo por vezes impossível de a distinguir de um dos graus da LVP (grau 4), de acordo com a classificação de Hansen *et al.* (1985).

Carcinoma verrugoso – Em regra, surge isoladamente, estando associado ao uso de tabaco. Corresponde ao grau 6 da classificação de Hansen *et al.* (1985), quando acompanhado pelas características das lesões de LVP (difusas e multifocais).

Carcinoma pavimentocelular – Tumor maligno de natureza epitelial que se caracteriza pela grande invasão dos tecidos envolventes e metastização ganglionar cervical. Cerca de 95% de todos os cancros orais são histologicamente CPCs com origem na mucosa oral (Bagán *et al.*, 2010a). Corresponde aos graus 8 e 10 da classificação histopatológica de Hansen *et al.* (1985), quando associado à progressão de lesões de LVP.

Outras lesões papilomatosas – Só um pequeno número de lesões papilomatosas com origem na cavidade oral podem ser consideradas lesões de LVP (hiperqueratoses correspondentes ao grau 2 da classificação de Hansen *et al.* (1985)). O papiloma e outras lesões clinicamente semelhantes, como a verruga vulgar e o condiloma

acuminatum, não seguem a evolução clínica de uma lesão de LVP. Contudo, em lesões iniciais e superficiais, a diferenciação histopatológica será difícil. Outras lesões papilomatosas, mais difusas e multifocais, podem sugerir a presença de LVP, como é o caso da hiperplasia papilar inflamatória, presente na mucosa do palato duro, associada à utilização de prótese muco-suportada superior.

2.6. Monitorização e Tratamento

O controlo periódico das lesões é essencial uma vez que a LVP é uma entidade clínica com elevado risco de recorrência, potencial de malignização e cujo diagnóstico é retrospectivo (Femiano *et al.*, 2001; Navarro *et al.*, 2004; Gandolfo *et al.*, 2009; Bagán *et al.*, 2010). Deste modo, o intervalo de tempo entre as consultas de controlo deve ser o mais curto possível, idealmente, de 6 em 6 meses (Bagán *et al.*, 2004; Márquez *et al.*, 2008).

Devido ao padrão inexorável de crescimento e propagação contínuos que a LVP apresenta, bem como à sua predisposição para a malignização, recomenda-se um tratamento precoce e agressivo das lesões (Cabay *et al.*, 2007; van der Waal & Reichart, 2008; Ge *et al.*, 2011).

Uma grande variedade de terapêuticas médico-cirúrgicas tem sido utilizada no tratamento da LVP, como por exemplo, excisão cirúrgica, terapia com laser de CO₂, terapia fotodinâmica, quimioterapia e radioterapia. Contudo, nenhuma destas terapêuticas parece ser suficientemente eficaz no tratamento das lesões, verificando-se a sua recorrência na maioria dos casos (Gandolfo *et al.*, 2009; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010; Bagán *et al.*, 2010).

De acordo com Silverman & Gorsky (1997), a melhor abordagem perante um caso de LVP consiste numa meticulosa avaliação clínica e histopatológica da lesão associada a uma intervenção cirúrgica e a um controlo periódico da mesma.

No estudo de Schoelch *et al.* (1999), 70 pacientes com leucoplasia, 12 dos quais com LVP, foram tratados com cirurgia a laser, sendo que 10 dos 12 pacientes apresentaram lesões recorrentes, isto é, 83% de recidiva. Importa, ainda, referir que 2 dos pacientes com LVP desenvolveram um CPC.

Fettig *et al.*, em 2000, reportaram igualmente a recorrência das lesões após excisão cirúrgica, associada ou não à utilização de laser, sugerindo a excisão em bloco

das lesões, o que nem sempre é possível devido à extensão e distribuição generalizada por toda a cavidade oral. Esta modalidade terapêutica consiste na remoção dos dentes adjacentes à lesão, sem remoção daqueles que estão associados à mesma. Posteriormente, procede-se à remoção em bloco do osso afectado, juntamente com os dentes e a gengiva, sendo necessário proceder à sua reconstrução com enxertos ósseos, de pele, osteointegração de implantes, vestibuloplastias, ou mesmo com a aposição directa da mucosa lingual e jugal, no caso de reconstruções mais imediatas.

Por sua vez, Femiano *et al.*, em 2001, através da realização de um ensaio aberto, em que 25 casos de LVP foram tratados apenas com cirurgia e os restantes, também 25, com cirurgia associada à administração de metisoprinol (com propriedades imunomodadoras e actividade anti-viral contra o HPV), concluíram que esta associação poderia ser vantajosa no tratamento da LVP, visto que, 18 meses após o tratamento, verificaram-se 18 recorrências (72%) para o primeiro grupo e apenas 4 (16%) para o segundo. Estes resultados pressupõem, então, uma origem viral para a etiologia da LVP. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar os efeitos benéficos da acção do metisoprinol.

No estudo de Bagán *et al.* (2003), 30 casos de LVP foram tratados com cirurgia, associada ou não à utilização de laser de CO₂, e a taxa de recidiva atingiu os 86,7%. No estudo de Ghazali *et al.* (2003), a taxa de recidiva foi de 55,6%, tendo-se realizado a excisão cirúrgica das lesões em 7 dos 9 pacientes, excisão cirúrgica associada à utilização de laser noutro paciente e nenhum tipo de tratamento no paciente restante.

van der Hem *et al.* (2005) trataram um grupo de 200 pacientes com 282 leucoplasias através da vaporização com laser de CO₂ durante 25 anos. Cerca de 251 leucoplasias (89%) não apresentaram recorrência; em 28 leucoplasias (9,9%) observou-se recorrência, confirmada pela realização de biópsia; e 3 leucoplasias (1,1%) desenvolveram CPC. Importa referir que 68 pacientes apresentavam leucoplasias multifocais e que 61 leucoplasias (31%) eram não homogéneas, das quais 31 (16%) eram verrugosas. Dos 28 casos de recorrência, 2 ocorreram em casos de leucoplasia verrugosa e 8 em casos de leucoplasias multifocais.

Segundo os autores deste estudo, as principais vantagens do tratamento com laser de CO₂ são: a remoção selectiva do epitélio afectado, com mínimo dano ao nível do tecido são circundante; a excelente cicatrização, com ausência ou presença mínima de cicatriz; e os bons resultados funcionais, com um pós-operatório favorável. Contudo, esta técnica apresenta uma grande desvantagem: não permite a análise histopatológica

de todo o tecido alterado pela lesão, contrariamente ao que se verifica quando recorremos à sua excisão cirúrgica, facto que faz com que a sua principal indicação seja o tratamento de lesões extensas sem displasia (van der Hem *et al.*, 2005; Márquez *et al.*, 2008).

Em 2006, Holmstrup *et al.* analisaram a eficácia do tratamento cirúrgico na prevenção da transformação maligna em 94 de 269 leucoplasias em estudo. Concluíram que o risco de malignização não é eliminado, nem diminui significativamente após a intervenção cirúrgica. Os dois factores com maior valor de prognóstico relativamente a esse mesmo risco são: o tipo clínico de leucoplasia e o tamanho da lesão, isto é, leucoplasias não homogéneas e com mais de 200 mm² apresentam maior potencial de malignização.

Têm vindo a ser propostas terapêuticas mais conservadoras e alternativas à cirurgia, tais como a terapia fotodinâmica, por exemplo com a aplicação tópica de ácido aminolevulínico a 10% (Zakrzewska *et al.*, 1996); crioterapia; aplicação tópica de vitaminas, nomeadamente D e A (Poveda-Roda *et al.*, 2010); radioterapia e quimioterapia tópica com a administração de bleomicina, no entanto sem muito sucesso (Silverman & Gorsky, 1997; Cabay *et al.*, 2007).

No estudo de Poveda-Roda *et al.* (2010), avaliaram-se os benefícios de uma terapêutica com retinóides (derivados da vitamina A), os quais inibem a proliferação do tecido epitelial e o processo de queratinização, em 17 pacientes com LVP. Foi, então, efectuada a aplicação de retinóides tópicos em 5 pacientes, retinóides sistémicos em 11 pacientes e ambas as formas (tópicos e sistémicos) em apenas 1 paciente.

Registaram-se os seguintes resultados: melhoria clínica em 7 lesões (38,8%), das quais 6 sob medicação sistémica e apenas 1 resultante da aplicação tópica; agravamento clínico no mesmo número de casos, 5 sob medicação sistémica e 2 sob aplicação tópica; e nenhuma alteração em 4 lesões (22,4%), 3 sob aplicação tópica e 1 sob medicação sistémica (ver Anexo, Figura 12, pág. 39). Importa referir que todos os pacientes sob administração de retinóides sistémicos apresentaram efeitos secundários, principalmente descamação cutânea, prurido e alopecia.

Apesar de se ter registado uma melhoria em cerca de um terço dos pacientes em estudo, a grande proporção de indivíduos que não beneficiaram da terapêutica e a alta prevalência dos efeitos adversos inerentes à toma de retinóides sistémicos fazem com que a realização de mais estudos experimentais seja necessária de forma a avaliar a eficácia e a segurança da aplicação de retinóides no tratamento da LVP.

No futuro, poderão surgir terapias mais efectivas no tratamento da LVP, caso marcadores moleculares sejam identificados e associados a um maior risco de transformação maligna (Cabay *et al.*, 2007).

2.7. Prognóstico e Potencial de Malignização

As leucoplasias que têm tendência para malignizar apresentam características típicas e consideradas de risco, tais como: o aspecto não homogéneo (irregular, verrugoso), a presença de áreas eritematosas e o facto de serem multifocais ou de se difundirem pela cavidade oral, não sendo por vezes possível tratar satisfatoriamente todo a mucosa afectada. As lesões de LVP apresentam, na maioria das vezes, todas estas características, o que faz com que tenham um prognóstico reservado e um elevado potencial de transformação maligna (Hansen *et al.*, 1985; Ghazali *et al.*, 2003; van der Waal & Reichart, 2008; Ge *et al.*, 2011).

Constata-se também que as leucoplasias de etiologia desconhecida, como é o caso da LVP, apresentam um potencial significativamente superior de transformação maligna em relação às leucoplasias que estão associadas com determinados agentes causais, tais como o tabaco. Deste modo, lesões em indivíduos não fumadores terão maior propensão para malignizar (Napier & Speight, 2008; Ge *et al.*, 2011).

As leucoplasias orais convencionais apresentam um baixo risco de malignização (cerca de 1%) em comparação com a LVP (Gouvêa *et al.*, 2010).

Gandolfo *et al.* (2009) referem uma taxa de transformação maligna de 40,4% em 6,9 anos; Fettig *et al.* (2000) de 60% em 4,4 anos; Bagán *et al.* (2003) de 63,3% em 4,7 anos, com grande incidência ao nível da gengiva; de acordo com Silverman & Gorsky (1997), 70,3% dos pacientes desenvolvem um CPC no local da LVP, frequentemente na gengiva e na língua, num período de tempo médio de 11,6 anos; Hansen *et al.* (1985) mencionam uma taxa de 87% em 6,1 anos; Zakrzewska *et al.* (1996) e Morton *et al.* (2007) chegam a referir uma taxa de 100% de malignização em 6,6 anos.

No estudo de 2004, Bagán *et al.* reportam uma elevada taxa de malignização relativamente às lesões de LVP localizadas na gengiva e palato (80%), mucosa jugal (30%), mucosa labial (20%) e língua (10%), enquanto no estudo de Gouvêa *et al.* (2010) as lesões que sofreram transformação maligna localizavam-se, preferencialmente, na língua (63,6%) e no rebordo alveolar (27,2%).

Estas elevadas taxas de transformação maligna são um dos principais factores que nos levam a considerar este tipo de lesões muito agressivas, não se conseguindo prever quais as hiperqueratoses presentes na mucosa oral que poderão transformar-se em LVP (Cabay *et al.*, 2007).

Os pacientes com lesões de LVP apresentam, igualmente, uma elevada taxa de *field cancerization*, verificando-se um risco acrescido de desenvolvimento de múltiplos tumores ao nível da mucosa oral afectada. A maioria dos casos de LVP que desenvolvem CPCs, dão origem, posteriormente, a outros tumores noutras áreas da cavidade oral (Bagán *et al.*, 2004).

Contrariamente ao que se verifica na maioria dos casos de CPC oral, o CPC com origem nas lesões de LVP não vai desenvolver-se ao nível do pavimento bucal ou na língua, uma vez que não são localizações preferenciais dessas mesmas lesões. Este é um dos critérios clínicos que pode ser utilizado para diferenciar este tipo de leucoplasia das leucoplasias convencionais (Bagán *et al.*, 2004; Gandolfo *et al.*, 2009; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

3. Caso Clínico

Na componente empírica do estudo, utilizámos como paciente L.R.S., do sexo feminino, com 61 anos de idade, que se apresentou na consulta de Clínica de Cirurgia e de Medicina Oral II da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, em Maio de 2010, com uma lesão branca ao nível do rebordo alveolar residual inferior direito e da mucosa jugal direita (ver Anexos, Figuras 13 e 15, pág. 40). A apresentação deste caso clínico só foi possível após a assinatura do consentimento informado pela paciente, possibilitando assim a divulgação de dados clínicos, laboratoriais e fotográficos referentes à patologia diagnosticada.

3.1. Anamnese

A paciente relata o aparecimento de uma “bolha de sangue na bochecha direita” (*sic*) no ano de 2003, tendo na altura recorrido a um médico dentista particular que a informou tratar-se de uma lesão provocada pela mordedura da mucosa jugal.

Desde então, começaram a surgir “verrugas” (*sic*), de aspecto esbranquiçado e inflamado, nesse mesmo local (mucosa jugal direita). Progressivamente, estas lesões foram afectando outros locais, nomeadamente o rebordo alveolar residual inferior direito, facto que passou a impossibilitar a utilização da prótese inferior por parte da paciente.

Em 2008, a paciente foi consultada pelo Prof. Doutor Arlindo de Almeida que efectuou uma biópsia da lesão, cujo diagnóstico histopatológico correspondeu a hiperplasia verrugosa/leucoplasia verrugosa.

3.2. História Pgressa

A paciente refere múltiplas alergias, nomeadamente a fármacos (nimesulida e iodopovidona), metais (cobalto) e outros compostos químicos, como o nitrato de prata. Refere, igualmente, deficiências nutricionais e vitamínicas (ferro, ácido fólico e vitamina B₁₂). Não possui quaisquer hábitos tabágicos ou alcoólicos. A paciente queixa-se de úlceras orais recorrentes (aftas major).

3.3. Exame Objectivo

Em termos extra-orais, a paciente não apresenta assimetrias, fístulas ou tumefacções, nem linfadenopatia regional.

Em termos intra-orais, a paciente não apresenta fístulas ou tumefacções; as mucosas apresentam-se, no geral, hidratadas e de coloração rosada; língua com aspecto e mobilidade normais; presença de cálculo ao nível dos dentes do 5º sextante; e apresenta uma lesão branca, indolor, com aspecto verrugoso e difuso, no rebordo alveolar residual inferior direito e na mucosa jugal do mesmo lado (ver Anexos, Figuras 13 e 15, pág. 40), bem como, uma afta major na mucosa labial inferior, do lado direito.

3.3.1. Descrição da Lesão

Lesão branca, em forma de placa (45 x 17 mm), com aspecto verrugoso, difuso, irregular e exofítico, ao nível do rebordo alveolar residual inferior direito (4º quadrante) e da mucosa jugal direita, estendendo-se até ao pavimento bucal na sua porção mais anterior (distribuição multifocal).

Na mucosa jugal direita observa-se uma lesão branca verrugosa, bem definida e circular com 4 mm de diâmetro.

3.4. Diagnóstico e Evolução da Lesão

Tendo por base os dados recolhidos na observação clínica, o diagnóstico provisório da lesão corresponde a uma hiperplasia ou leucoplasia verrugosa, tal como foi corroborado pelo resultado do exame histopatológico realizado em 2008 (ver Anexo, Documento 1, pág. 41).

Neste exame foram analisadas duas amostras da lesão obtidos através da realização de uma biópsia incisional, as quais apresentavam aproximadamente um eixo maior de 5 e 7 mm e uma superfície esbranquiçada, espessada e papilomatosa. Relativamente ao diagnóstico histológico propriamente dito, verificou-se a presença de acantose, papilomatose e acentuada hiperqueratose ao nível do epitélio estratificado pavimentoso que revestia as amostras, bem como, a presença de ligeiro infiltrado inflamatório crónico inespecífico ao nível do tecido conjuntivo subepitelial. Não se observou crescimento endofítico ou presença de displasia epitelial.

Em Maio de 2010, efectuou-se uma nova biópsia incisional (ver Anexos, Figura 14, pág. 40 e Documento 2, pág. 41), com a recolha de mais duas amostras da lesão: uma da mucosa jugal (amostra com 9 x 6 mm, com placa espessa, firme, branca e circular, com 4 mm de diâmetro) e outra do rebordo alveolar residual inferior direito (amostra com 15 x 7 mm, com superfície irregular e esbranquiçada, aparentando área de ulceração). Após exame histopatológico, o diagnóstico definitivo foi de hiperplasia/leucoplasia verrugosa, confirmando novamente o diagnóstico clínico provisório. Em termos histológicos, verificou-se uma hiperqueratose, sem presença de displasia epitelial, determinando a benignidade da lesão, bem como, a presença de um intenso processo inflamatório crónico inespecífico com foco de supuração.

Em termos de evolução clínica, não se registaram alterações no período de controlo (entre Maio de 2010 e Novembro de 2010), tendo a lesão mantido as suas características macroscópicas (dimensão, coloração, aspecto da superfície).

As deficiências vitamínicas e nutricionais referidas pela paciente podem estar na origem das úlceras orais recorrentes, tendo-se pedido a realização de análises sanguíneas, com hemograma e níveis de ferro, ácido fólico e vitaminas B. No geral, apresentavam-se dentro dos limites do normal (de acordo com os valores de referência), apenas os níveis de ferro e ácido fólico se encontravam ligeiramente abaixo dos níveis considerados de referência.

3.5. Propostas Terapêuticas

Inicialmente, em Junho de 2010, recomendou-se a aplicação de um queratolítico (tretinoína - Locacid[®]), em creme (0,5mg/g) e solução (1 mg/ml), de modo a tentar diminuir a hiperqueratose que se verificava ao nível da lesão.

Foi também recomendada a toma de Folifer[®] (1 comprimido por dia) para repor os níveis de ferro e ácido fólico e, conseqüentemente, tentar diminuir as queixas de úlceras orais recorrentes.

Em Setembro de 2010, constatou-se que as queixas relativamente às úlceras orais recorrentes tinham diminuído, no entanto não se observaram quaisquer alterações em relação à lesão branca, indicando que a terapêutica instituída não tinha sido efectiva.

Deste modo, suspendeu-se a aplicação do queratolítico e recomendou-se apenas a aplicação de gel de clorhexidina a 0,2% (anti-séptico) ao nível da lesão.

Em Novembro de 2010, as queixas em relação às úlceras orais recorrentes voltaram a acentuar-se, enquanto a lesão branca permaneceu inalterada (ver Anexo, Figura 15, pág. 40). Voltou-se a receitar Folifer[®], desta vez isoladamente, de forma a avaliar o seu efeito efectivo na resolução das aftas, já que anteriormente tinha sido administrado em simultâneo com o queratolítico.

Foi, ainda, proposto à paciente a excisão cirúrgica da lesão, de forma faseada, de modo a ser possível um controlo adequado da lesão e da sua natureza evolutiva, com a análise histopatológica de todo o tecido alterado. Contudo, não foi possível dar início a esta fase do tratamento devido à não comparência da paciente nas consultas de controlo.

O período de tempo entre as consultas de controlo deveria ser o mais curto possível, entre 3 a 6 meses de intervalo, tendo em vista uma correcta e exaustiva monitorização das características da lesão, a qual tem um prognóstico reservado devido ao enorme potencial de transformação maligna que apresenta. No entanto, este prognóstico pode ser atenuado caso haja uma intervenção precoce, com o diagnóstico da lesão e adequado tratamento.

4. Conclusões

A LVP é uma forma rara e agressiva de leucoplasia oral cuja origem permanece desconhecida. Surge, inicialmente, sob a forma de lesões simples, de crescimento lento, apresentando-se clinicamente como placas brancas e histologicamente como uma simples hiperqueratose. Progressivamente, estas lesões tendem a propagarem-se e a tornarem-se multifocais, sendo muito persistentes e recorrentes às várias terapêuticas médico-cirúrgicas instituídas (Ge *et al.*, 2011).

Relativamente ao caso clínico apresentado, a informação clínica acerca da paciente, bem como, as características clínicas e histopatológicas da lesão branca que a paciente apresentava permitiram-nos chegar ao diagnóstico de LVP.

Em primeiro lugar, o facto de ser do sexo feminino e ter 61 anos enquadra-se nas características apresentadas na literatura, os quais referem uma proporção de 4:1, entre o sexo feminino e o masculino, e uma idade média de 60 anos para o aparecimento da LVP (Silverman & Gorsky, 1997; Ge *et al.*, 2011).

Além disso, o facto de não apresentar hábitos, tabágicos ou alcoólicos, também está de acordo com a literatura, visto que a LVP surge preferencialmente em indivíduos sem factores de risco conhecidos (Silverman & Gorsky, 1997; Bagán *et al.*, 2003; Cabay *et al.*, 2007; Gandolfo *et al.*, 2009; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010; Ge *et al.*, 2011).

Relativamente às deficiências nutricionais e vitamínicas que a paciente apresentava, para além de poderem estar na origem das úlceras orais recorrentes, estas podem estar, igualmente, relacionadas com o aparecimento desta patologia já que afectam a capacidade de resposta imune do indivíduo e, de acordo com Ge *et al.* (2011), a imunidade desempenha um papel importante no desenvolvimento das lesões de LVP.

Em relação às características da lesão propriamente dita, a descrição da lesão e sua progressão, feita pela paciente, foi de extrema relevância para o diagnóstico, uma vez que, inicialmente, as lesões de LVP não apresentam características histopatológicas específicas e significativas, dificultando o diagnóstico (Cabay *et al.*, 2007). Para além disso, a aparência e comportamento inócuos que podem apresentar faz com que o diagnóstico seja retrospectivo, ou seja, baseia-se no carácter evolutivo e persistente da lesão durante um longo período de tempo, presentes neste caso específico (Gandolfo *et al.*, 2009; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010; Bagán *et al.*, 2010).

O aspecto verrugoso e irregular da superfície, bem como, a localização difusa e multifocal (mucosa jugal e rebordo alveolar) da lesão, apresentada pela paciente, foram outros dos critérios de diagnóstico, já que as lesões de LVP caracterizam-se por adoptar uma superfície verrugosa e exofítica e por abranger vários locais da cavidade oral, preferencialmente a mucosa jugal, o rebordo alveolar, a gengiva e a língua (Bagán *et al.*, 2003; Gandolfo *et al.*, 2010; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010; Gouvêa *et al.*, 2010; Ge *et al.*, 2011).

Em termos histopatológicos, a LVP é vista como um conjunto de lesões que se continuam entre si, desde uma simples hiperqueratose, a qual pode permanecer na cavidade oral por um período de tempo indeterminado ou progredir até ao desenvolvimento de um CPC (Hansen *et al.*, 1985; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010).

Tal como as lesões iniciais de LVP, a lesão em estudo apresentava acentuada hiperqueratose, acantose, papilomatose, um infiltrado inflamatório crónico inespecífico ao nível do tecido conjuntivo subepitelial e ausência de displasia epitelial ou crescimento endofítico, tendo sido o diagnóstico definitivo de hiperplasia/leucoplasia verrugosa (Cabay *et al.*, 2007; Mete *et al.*, 2010).

Segundo a classificação histopatológica de Hansen *et al.* (1985), esta lesão corresponde ao grau 4 da escala, isto é, a uma hiperplasia verrugosa, em que se verifica a proliferação exofítica e papilomatosa do epitélio, sem displasia associada e evidência de invasão.

O estabelecimento e a aplicação de critérios de diagnóstico bem definidos é da maior importância para um correcto diagnóstico da LVP. Como tal, o diagnóstico da lesão baseou-se em critérios definidos na revisão da literatura efectuada.

Recorrendo ao estudo efectuado por Cerero-Lapiedra *et al.* (2010), estes autores consideram que existem 5 critérios *Major* e 4 critérios *Minor*, bem como, duas combinações possíveis desses critérios para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo de LVP. Analisando o caso clínico em estudo, constata-se que ambas as combinações se verificam: a lesão afecta 2 locais da mucosa oral (mucosa jugal e rebordo alveolar); apresenta áreas verrugosas; histopatologicamente apresenta-se como uma hiperplasia verrugosa (3 critérios *Major*); a paciente é do sexo feminino e não apresenta hábitos tabágicos (2 critérios *Minor*).

O tratamento precoce e agressivo das lesões de LVP deve ser preconizado devido ao seu padrão inexorável de crescimento e propagação contínuos, bem como, à sua predisposição para a malignização (Cabay *et al.*, 2007; Ge *et al.*, 2011). No entanto,

nenhuma das diversas terapêuticas médico-cirúrgicas instituídas mostrou ser suficientemente eficaz no tratamento da LVP (Gandolfo *et al.*, 2009; Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010; Bagán *et al.*, 2010). Neste caso, a terapêutica com retinóides, a única que foi instituída, não foi efectiva, uma vez que não se registaram alterações ao nível da lesão, demonstrando a sua natureza persistente.

Em média, 70% dos pacientes com LVP poderão desenvolver CPC oral, facto que torna tão importante o seu diagnóstico precoce e adequado tratamento por parte do médico dentista. O controlo periódico das lesões é assim fundamental para um melhor prognóstico e, como tal, o intervalo de tempo entre as consultas deve ser o mais curto possível, idealmente, de 3 a 6 meses (Bagán *et al.*, 2004; Márquez *et al.*, 2008).

No caso clínico apresentado, as consultas de controlo realizaram-se de 3 em 3 meses (Maio/Junho de 2010, Setembro de 2010 e Novembro de 2010). No entanto, nos meses seguintes registou-se a não comparência da paciente às consultas, o que impossibilitou a monitorização da lesão, assim como, a continuidade do tratamento, tendo sido proposta a excisão cirúrgica da lesão. Deste modo, não foi possível avaliar a efectividade desta modalidade terapêutica, bem como, o carácter refractário característico das lesões de LVP.

Em suma, o caso clínico apresentado neste estudo possibilitou-nos analisar um caso concreto à luz das teorias que dominam o modelo actual de investigação nesta área médica. O objectivo não era retirar conclusões abrangentes que produzissem teoria, mas observar e interpretar os dados recolhidos tendo como matriz teórica de análise a revisão bibliográfica seleccionada. O estudo clínico decorreu como previsto, tendo sido recolhidos dados significativos e relevantes para a elaboração deste trabalho. Contudo, a recolha dos dados foi interrompida pela não comparência da paciente às últimas consultas, o que não comprometeu o estudo. Seria, no entanto, interessante retomá-lo, numa lógica de investigação, em que o conhecimento tem que ser construído através dos contributos que as diversas investigações podem dar, numa causa comum: o de aprofundar o conhecimento científico e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida do Homem.

5. Referências Bibliográficas

Alonso FC, Jornet PL. Abordaje clinicoterapéutico de la leucoplasia oral. *Rev Clin Esp* 2004;204(8):420-1.

Bagán JV, Jimenez Y, Murillo J *et al.*. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:46-9.

Bagán JV, Jimenez Y, Murillo J *et al.* Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: a preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(2):E110-3.

Bagán JV, Jimenez Y, Sanchis JM *et al.*. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003;32:379-82.

Bagán JV, Murillo J, Poveda R *et al.*. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol* 2004;40:440-43.

Bagán JV, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Diseases* 2010;16:328-32.

Bagán JV, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol* 2010a;46:414.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press 2005:177-9.

Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma. *Head Neck Surg* 1982;5:29-38.

Batsakis JG, Suarez P, El.Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 1999;35:354-9.

Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2007;36:255-61.

Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Gandolfo S. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol* 2004;40:835-40.

Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6):e839-45.

Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:318-22.

Fernandes LA, Crivelini MM. Presença de candida sp em leucoplasias da mucosa bucal. *Rev Fac Odontol Lins* 2004;16(2):25-32.

Fettig A, Pogrel MA, Silverman S *et al.*. Proliferative leukoplakia of the gingival. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:723-30.

Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol* 2009;80:274-81.

Ge L, Wu Y, Wu L, Zhang L, Xie B, Zeng X *et al.*. Case report of rapidly progressive proliferative verrucous leukoplakia and a proposal for aetiology in mainland China. *World J Surg Oncol* 2011;9:26.

Ghazali N, Bakri MM, Zain RB. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J Oral Pathol Med* 2003;32:383-92.

Góes C, Weyll B, Sarmiento VA, Ramalho LMP. Diagnóstico diferencial e manejo da leucoplasia bucal – caso clínico: acompanhamento de 4 anos. *RGO*. 2007;55(1):95-100.

Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CLK *et al.*. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83(4):471-7.

Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2010;39:447-52.

Hansen LS, Olson JA, Silverman S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol* 1985;60(3):285-98.

Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006;42:461-74.

Horiuchi K, Mishima K, Ichijima K *et al.* Epstein-Barr virus in the proliferative diseases of squamous epithelium in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:57-63.

Kahn MA, Dockter ME, Hermann-Petrin JM. Proliferative verrucous leukoplakia. Four cases with flow cytometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78:469-75.

Kannan R, Bijur GN, Mallery SR *et al.*. Transforming growth factor-alpha overexpression in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma:

an immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:69-74.

Klanrit P, Sperandio M, Brown AL *et al.*. DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncol* 2007;43:310-16.

Kramer IRH, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: na aid to studies on oral precancer. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. *Oral Surg* 1978;46(4):518-39.

Márquez MA, Castillo GI, Fuentes CMJ, Aguilar CJ, Fernández BP. La leucoplasia oral. Su implicación como lesión precancerosa. *Av Odontoestomatol* 2008;24(1):33-44.

Mete O, Keskin Y, Hafiz G, Kayhan KB, Unur M. Oral proliferative verrucous leukoplakia: underdiagnosed oral precursor lesion that requires retrospective clinicopathological correlation. *Dermatology Online Journal* 2010;16(5):6.

Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. *J Oral Pathol Med* 2007;36:315-8.

Napier SS & Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008;37:1-10.

Navarro CM, Sposto MR, Sgavioli-Massucato EM, Onofre MA. Transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral carcinoma: a tem years follow-up. *Med Oral* 2004;9:229-33.

Palefsky JM, Silverman S, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995;24:193-7.

Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 2003;39:770-80.

Poveda-Roda R, Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernández JM, Gavaldá-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(1):e3-9.

Reibel J. Prognosis of oral pré-malignant lesions:significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(1):47-62.

Rodrigues TLC, Costa LJ, Sampaio MCC, Rodrigues FG, Costa ALL. Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. *Pesqui Odontol Bras* 2000;14(4):357-61.

Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999;109:949-53.

Shear M, Pindborg JJ. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 1980;46:1855-62.

Silva CC, Amaral B, Bulhosa JF. Carcinoma espino-celular da língua – factores de risco e importância do reconhecimento de lesões pré-malignas. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010;51:49-55.

Silveira EJD, Lopes MFF, Silva LMM, Ribeiro BF, Lima KC, Queiroz LMG. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *J Bras Patol Med Lab* 2009;45(3):233-38.

Silverman S, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:154-7.

Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field Cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-8.

van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JLN. The results of CO₂ laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 2005;41:31-7.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa: terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009;45:317-23.

van der Waal I, Reichart PA. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. *Oral Oncol* 2008;44:719-21.

van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997;33(5):291-301.

Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 1975;36:1386-92.

Wang Y, Chen H, Kuo R, Yu C, Sun A, Liu B *et al.*. Oral verrucous hyperplasia: histologic classification, prognosis, and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2009;38:651-6.

Warnakulasuriya S, Newell W, Johnson I, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.

Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:396-401.

6. Anexos

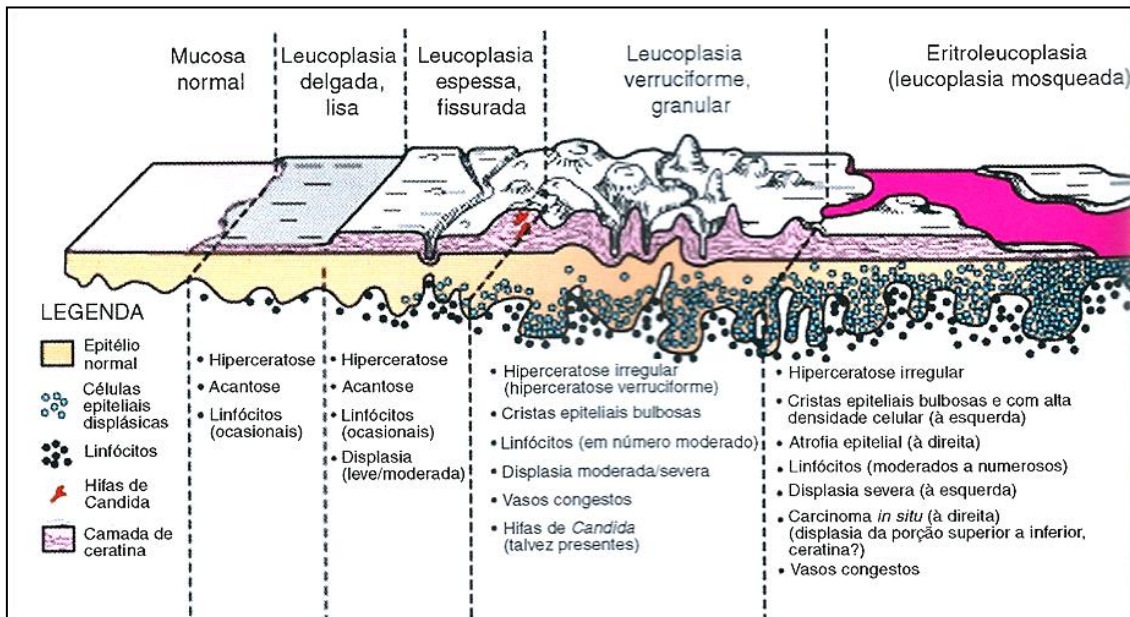


Figura 1. Classificação clínica e histopatológica dos vários tipos de leucoplasia.

(Reproduzido de: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA; 2004).

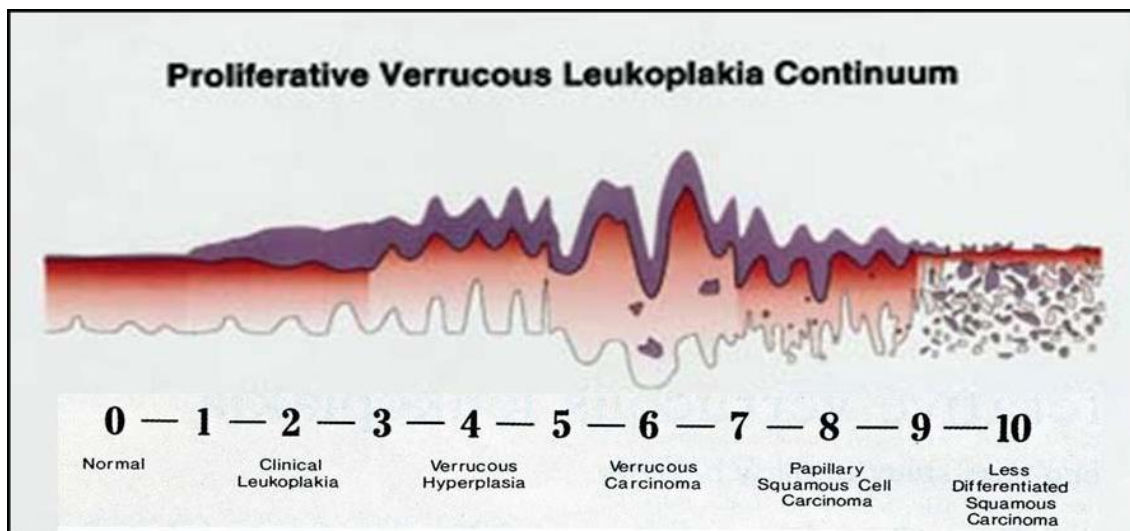


Figura 2. Esquema representativo da classificação histopatológica de Hansen *et al.*

(1985). (Reproduzido de: Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6):e839-45)



Figura 3. LVP na gengiva.



Figura 4. Várias lesões de LVP em diferentes estágios de evolução.

(Reproduzidos de: Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6):e839-45)



Figura 5. LVP na gengiva e mucosa labial.



Figura 6. LVP no dorso da língua.

(Reproduzidos de: Bagán JV, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Diseases* 2010;16:328-332)



Figura 7. Lesões de LVP na gengiva e rebordo alveolar. (Reproduzido de: Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol* 2009;80:274-81)

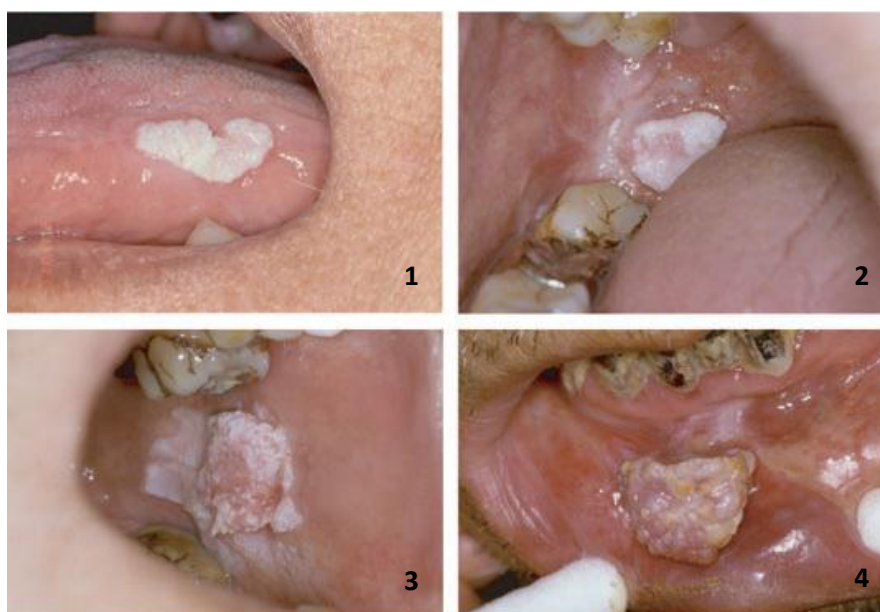


Figura 8. Hiperplasia verrugosa: em forma de placa (1 e 2) e com forma nodular (3 e 4). (Reproduzido de: Wang Y, Chen H, Kuo R, Yu C, Sun A, Liu B *et al.*. Oral verrucous hyperplasia: histologic classification, prognosis, and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2009;38:651-6)

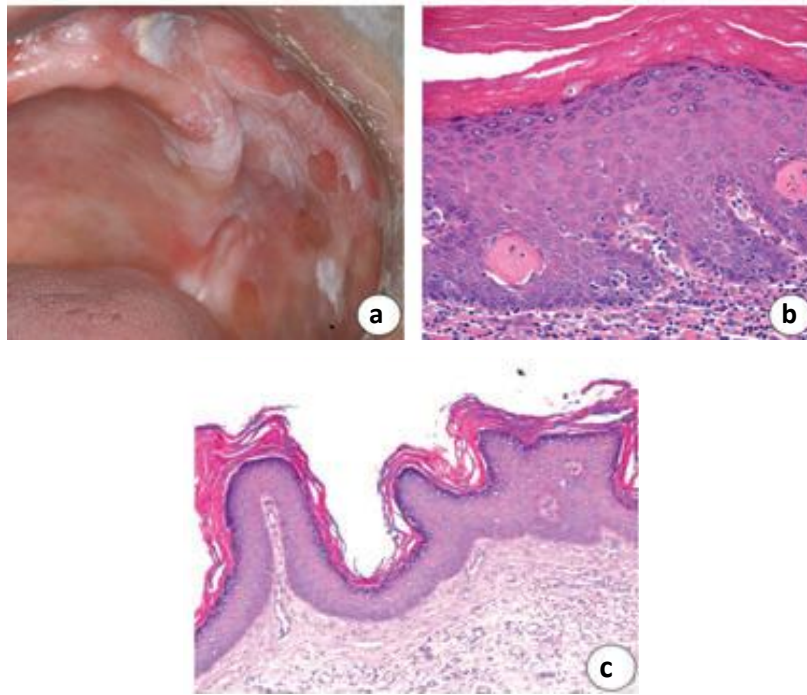


Figura 9. a) LVP na mucosa jugal, rebordo alveolar e palato duro. b) Hiperqueratose, acantose e membrana basal irregular. c) Hiperqueratose e superfície com padrão irregular e verrugoso.

(Reproduzidos de: Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2010;39:447-52)

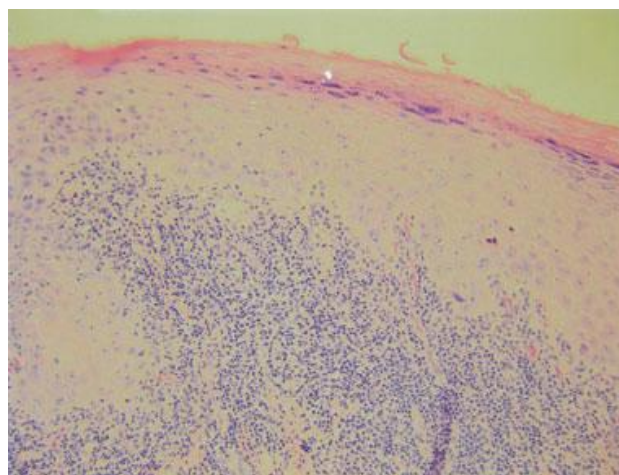


Figura 10. Infiltrado linfocitário liquenóide. (Reproduzido de: Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2007;36:255-261)

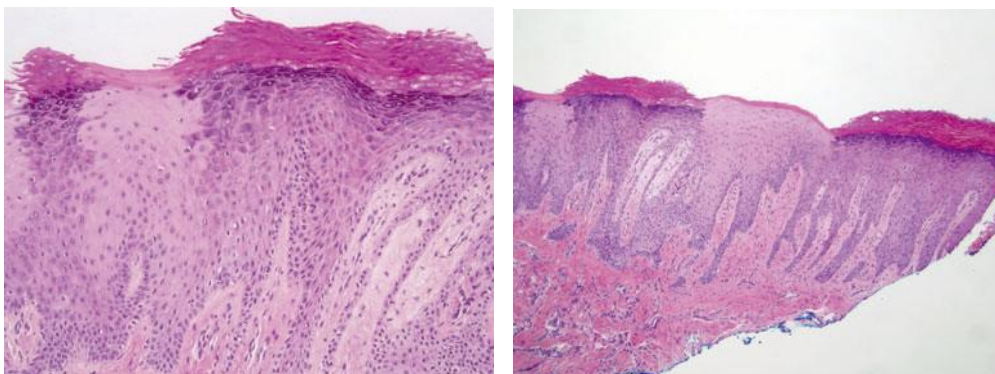


Figura 11. Transição abrupta entre zonas com hiperparaqueratose e hiperortoqueratose.

(Reproduzido de: Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2007;36:255-261)

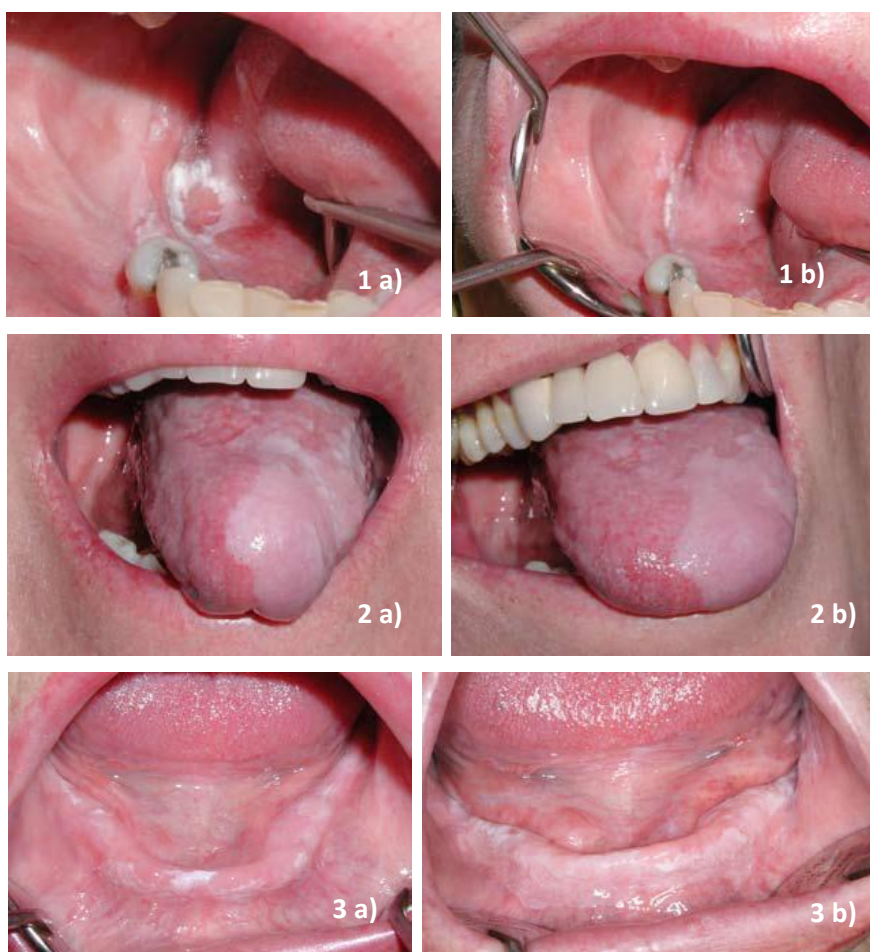


Figura 12. Terapêutica com retinóides. **a)** antes **b)** depois

1. Melhoria clínica **2.** Nenhuma alteração **3.** Agravamento clínico

(Reproduzido de: Poveda-Roda R, Bagán JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Gavalda-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15 (1):e3-9)



Figura 13. Caso Clínico -
LVP na mucosa jugal direita e
rebordo alveolar inferior direito.
(13/5/2010)



Figura 14. Caso Clínico -
Biópsia incisional.
(17/6/2010)



Figura 15. Caso Clínico. (30/11/2010)

INFORMAÇÃO CLÍNICA: Lesão leucoplásica do rebordo alveolar do 4º quadrante.

PRODUTO A ANALISAR: Dois fragmentos da lesão.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA: Dois retalhos de mucosa aproximadamente com 5 e 7 mm de eixo maior com a superfície esbranquiçada, espessada e, num deles, papilomatosa.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO: Retalhos de mucosa revestida por epitélio estratificado pavimentoso com acantose (hiperplasia), papilomatose e acentuada hiperqueratose; ligeiro infiltrado inflamatório crónico inespecífico no córion subepitelial. Não há crescimento endofítico nem imagens de displasia do epitélio. Os aspectos observados correspondem a hiperplasia verrugosa / leucoplasia verrugosa.

2008.11.14

Documento 1. Relatório anátomo-patológico referente à 1ª biópsia.



UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

RELATÓRIO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

INFORMAÇÃO CLÍNICA

Lesão branca verrugosa com aspecto difuso no rebordo edêntulo do 4º quadrante, estendendo-se até à mucosa jugal direita com ligeira invasão do pavimento bucal na zona mais anterior da lesão. Exame anterior em 2008: Hiperplasia verrugosa / leucoplasia verrugosa.

PRODUTOS A ANALISAR

Biópsia incisional: A- Rebordo; B- Mucosa jugal.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

A- Retalho de mucosa com 15x7 mm, com superfície irregular e esbranquiçada, aparentando área de ulceração. **B-** Retalho de mucosa com 9x6 mm, com placa espessa, firme e branca, aproximadamente circular, de 4 mm de diâmetro.

DIAGNÓSTICO

A- Hiperqueratose, sem displasia epitelial. Intenso processo inflamatório crónico inespecífico com foco de supuração. **B-** Hiperplasia verrugosa (leucoplasia verrugosa). Não há displasia epitelial.

25 de Maio de 2010

Documento 2. Relatório anátomo-patológico referente à 2ª biópsia.